

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 9/51, 9/10, 9/16	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/10767 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Juni 1993 (10.06.93)
--	-----------	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE92/01009

(22) Internationales Anmeldedatum: 4. Dezember 1992 (04.12.92)

(30) Prioritätsdaten:
P 41 40 186.7 5. Dezember 1991 (05.12.91) DE
P 41 40 195.6 5. Dezember 1991 (05.12.91) DE
P 41 40 178.6 5. Dezember 1991 (05.12.91) DE
P 41 40 177.8 5. Dezember 1991 (05.12.91) DE
876,867 30. April 1992 (30.04.92) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ALFA-TEC-PHARMA GMBH [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 519, D-6900 Heidelberg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : WUNDERLICH, Jens-Christian [DE/DE]; Bothestraße 52, D-6900 Heidelberg (DE). SCHICK, Ursula [DE/DE]; Staatsbahnhofstraße 6, D-6908 Wiesloch (DE). WERRY, Jürgen [DE/DE]; Weimarer Straße 20, D-6700 Ludwigshafen (DE). FREIDENREICH, Jürgen [DE/DE]; Huberweg 26, D-6905 Schriesheim (DE).

(74) Anwalt: KUHNNEN, WACKER & PARTNER; Alois-Steinacker-Str. 22, Postfach 15 53, D-8050 Freising (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PERORAL ADMINISTRATION FORM FOR PEPTIDIC MEDICAMENTS, IN PARTICULAR INSULIN

(54) Bezeichnung: PERORALE APPLIKATIONSFORM FÜR PEPTIDARZNEISTOFFE, INSBESONDERE INSULIN

(57) Abstract

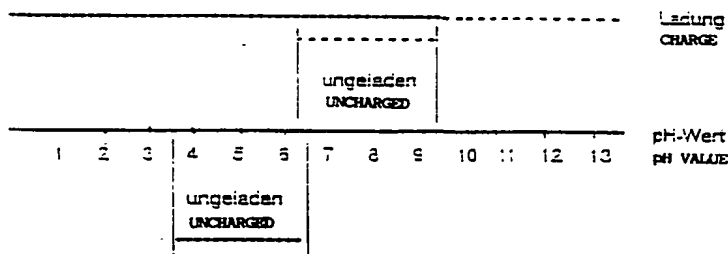
A peroral administration form for peptidic medicaments contains the peptidic medicament, in particular insulin, distributed in a gelatine or gelatine derivate matrix, besides usual pharmaceutical excipients and additives. By selecting an appropriate gelatine, the medicament is released in the small or large intestine, so that it is no longer enzymatically decomposed by peptidases.

(57) Zusammenfassung

Eine perorale Applikationsform für Peptidarzneittel enthält den in einer Matrix aus Gelatine oder einem Gelatinederivat verteilten Peptidarzneistoff, insbesondere Insulin, neben pharmazeutisch üblichen Trägern und Hilfsstoffen. Durch Auswahl einer geeigneten Gelatine wird der Arzneistoff im Dünndarm bzw. Dickdarm freigesetzt, so daß er von Peptidasen nicht mehr enzymatisch abgebaut wird.

Gelatintyp A
TYPE A GELATINE

Bereich der IEP's
IEP RANGE



Bereich der IEP's
IEP RANGE

Gelatintyp E
TYPE B GELATINE

Ladungsverteilungen in den Gelatintypen A (sauer) und E (alkalisch)

IEP = isoelektrischer Punkt

CHARGE DISTRIBUTION IN TYPE A (ACID) AND TYPE B (ALKALINE) GELATINES
IEP = ISOELECTRIC POINT

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

Perorale Applikationsform für Peptidarzneistoffe, insbesondere Insulin

5

Die Erfindung betrifft eine perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel, die mindestens einen Peptidarzneistoff, in einer Matrix aus Gelatine oder einem Gelatinederivat verteilt, neben pharmazeutisch üblichen Trägern und Hilfsstoffen enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer solchen peroralen Applikationsform.

In den hochindustrialisierten Ländern kann man davon ausgehen, daß ca. 2-3 % der Bevölkerung das Krankheitsbild Diabetes zeigen. Zur effektiven Behandlung dieser Erkrankung mit ihren wichtigsten Symptomen Hyperglykämie, Polyurie, Glucosurie, sowie Hyperlipidämie, ist man heute, trotz der enormen Vielfalt pharmazeutischer Entwicklungen, nach wie vor auf die exogene Zufuhr von Insulin angewiesen. Auch die oralen Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe, die nur dann indiziert sind, wenn die körpereigene Insulinproduktion weitstens noch z.T. erhalten ist, bieten höchstens eine begrenzte Anwendungsbreite.

25

Die Applikation von Insulin geschieht weitestgehend durch Injektion (parenterale Applikation). Andere Applikationswege, z.B. die nasale, pulmonale, rektale oder vor allem die perorale Applikation befinden sich derzeit in Erprobung. Es ist jedoch noch nicht bekannt geworden, daß ein entsprechendes Präparat Marktreife erlangen konnte. Vielmehr befindet man sich noch um Stadium der orientierenden Untersuchungen. Bekanntlich sind Injektionen mit Nachteilen verbunden. So kann an der Applikationsstelle beispielsweise Lipodystrophie oder andere Fremdkörperreaktionen auftreten. Probleme mit der Handhabung von Injektionsspritzen sind besonders bei

35

sehr jungen und älteren Patienten zu erwarten. Eine regelmäßig erforderliche Injektion muß bei diesen Patientengruppen oft durch eine betreuende Person vorgenommen werden. Es ist daher offensichtlich, daß dieser Aufwand die Patienten-
5 Compliance nicht gerade fördert.

Die optimale, einfachste und sicherste Anwendung von Arzneistoffen stellt dagegen die perorale Applikation, beispielsweise von Tabletten, Kapseln oder Trinklösungen dar. Im
10 Falle von Peptidarzneistoffen, wie z.B. Insulin, ergeben sich aber ausgeprägte Schwierigkeiten, weil diese nach Freisetzung im Gastrointestinaltrakt (GIT; Magen oder Dünndarm) bereits vor der Resorption durch enzymatischen Abbau zum
15 größten Teil inaktiviert werden. Enzymatischer Abbau in der Magen- oder Dünndarmflüssigkeit oder auf der Mucosa droht die Bioverfügbarkeit von Peptidarzneistoffen, besonders Insulin, auf ein Minimum zu senken. Außerdem entfällt für Peptidarzneistoffe der Resorptionsmechanismus durch passiven
20 Transport weitgehend. Das liegt zum einen an der Molekülgröße, denn die Ausschlußgrenze für den passiven Transport wird bei ca. 500 Dalton angenommen. Andererseits erschweren substanzspezifische Eigenschaften, wie Hydrophilie (niedriger Verteilungskoeffizient), Selbstassoziation zu
25 größeren Einheiten oder Bindung an Bestandteile des Gastrointestinaltrakts die Resorption. Ferner wird die Resorption zusätzlich erschwert, wenn durch Dissoziation funktionseller Wirkstoffgruppen entstehende negative Ladung zu elektrostatischer Abstoßung an der Glycocalyx führt, der negativ geladenen Glykoproteinschicht, die der Lipiddoppelschicht
30 aufliegt. Resorption von Peptidarzneistoffen ist aber trotzdem von außerordentlicher Bedeutung, wenn man eine parenterale Zufuhr erfolgreich umgehen will.

Es wurde schon vorgeschlagen, Insulin in Liposomen eingekapselt zu verabreichen. Bei diesen Untersuchungen schien es
35 allerdings nicht möglich, die resorbierte Insulinmenge quan-

titativ zu bestimmen. Daher können diese Versuche wohl nur grobe Orientierungswerte bieten. Die Anwendung von Liposomen bringt darüberhinaus bekanntlich Schwierigkeiten sowohl bei der Herstellung als auch bei der Lagerung entsprechender Arzneiformen mit sich.

In jüngerer Zeit wurde über brauchbare Ansätze berichtet, um Insulin peroral applizieren zu können. Von Interesse sind dabei besonders Arzneiformen, die magen- und dünndarmresistent sind, und erst nach Erreichen des peptidasearmen Colons das Insulin freisetzen.

Es wurde ebenfalls schon vorgeschlagen, Insulin zusammen mit einem Resorptionsbeschleuniger in eine Weichgelatine kapsel einzubringen (EP Appl. 0 225 189), wobei die Kapsel mit einem Überzug versehen ist, der sich erst im Colon auflösen soll, und das Insulin zusammen mit besagtem Resorptionsbeschleuniger freisetzt. Der Einsatz von Resorptionsbeschleunigern (z.B. bestimmte Tenside bzw. Salicylsäurederivate) im GIT scheint jedoch wegen der dort erfolgenden hohen Verdünnung nur begrenzte Effektivität zu haben. Die aus diesem Grunde eingesetzte sehr große Menge, die bis zu 50 % des Kapselinhalts ausmacht, kann bereits schädliche Nebenwirkungen hervorrufen. Außerdem sind die u.U. toxischen Nebenwirkungen von Tensiden, besonders bei der Einwirkung auf Schleimhäute, hinreichend bekannt. Am Einsatz von Salicylsäurederivaten als pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe dürfen allerdings berechtigte Zweifel angebracht werden.

US-PS 4.849.405 schlägt die Einbettung von Insulin in ein flüssiges, wäßriges Zweiphasensystem auf Koazervatbasis vor. Koazervate verhalten sich jedoch bekanntlich nicht unkritisch bei der Herstellung. Eine genaue Überwachung der Prozessparameter ist unabdingbar. Die Reproduzierbarkeit des Verfahrens ist daher in Frag zu stellen. Das in diesem Ko-

azervat eingebettete Insulin soll eine schnell freisetzende Arzneiform darstellen, wobei die Zubereitung in flüssiger Form (Emulsion) vorliegt. Zu der Lagerstabilität dieses Systems dürfen jedoch berechnigte Bedenken angemeldet werden.

5 Das Koazervat kann durch Wärmebehandlung (Härtung) oder durch Vernetzung mit Aldehyden (z.B. Glutaraldehyd), anschließende Abtrennung der Mikrokapseln durch Filtration und Trocknung in eine lagerstabile, nun verzögert freisetzende Arzneiform überführt werden. Bei diesen Prozessen ist aber

10 ein Aktivitätsverlust des Insulins durch chemische Veränderung nicht auszuschließen. Es ist bekannt, daß Insulin sowohl empfindlich gegen Hitze ist, als auch gegenüber Aldehyden sich wohl kaum inert verhalten wird. Außerdem ist generell bei dem in US-Pat. 4.849.405 angegebenen Verfahren

15 mit einem hohen Insulinverlust bei der Einkapselung zu rechnen, was sich mit Sicherheit auf die Herstellungskosten niederschlägt. Über die Ausbeute des eingekapselten Insulins wird nichts berichtet.

20 Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein Arzneimittel für die perorale Applikation von Peptidarzneistoffen, insbesondere Insulin, bereitzustellen, das die im Stand der Technik geschilderten Probleme bei dieser Applikationsart überwindet und somit eine sichere und effektive Behandlung ermöglicht.

25

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Arzneimittel, das Peptidarzneistoffe, insbesondere Insulin, in einer Gelatinematrix neben üblichen pharmazeutischen Trägern und

30 Hilfsstoffen enthält, gelöst. Weiterhin wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß der Peptidarzneistoff, insbesondere Insulin, als geladenes Molekül durch adsorptive Ladungskompensation (Pseudokoazervat) mit einer entgegengesetzt geladenen Gelatine assoziiert ist. Schließlich wird die Aufgabe auch

35 durch die Verwendung eines, durch adsorptive Ladungskompensation (Pseudokoazervat) an eine entgegengesetzt geladene

Gelatine assoziierten Systems von Peptidarzneimittel, insbesondere Insulin, zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur sicheren und effektiven Behandlung des Krankheitsbildes Diabetes geeignet sind, gelöst.

5

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird erstmals eine perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel vorgeschlagen, die in der Praxis herstellbar und anwendbar ist. Ein Vorteil besteht darin, daß das erfindungsgemäße Freigabesystem sowohl für schnelle Freisetzung als auch für retardierte Freisetzung oder eine Kombination aus schneller Freisetzung und retardierter Freisetzung geeignet ist. Weiterhin wird erst durch die vorliegende Erfindung die bekannt niedrige Resorptionsquote Peptidarzneistoffen, insbesondere Insulin, im GIT signifikant gesteigert.

15

Insbesondere stellt die vorliegende Erfindung eine perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel zur Verfügung, enthaltend mindestens einen Peptidarzneistoff in einer Matrix, welche neben pharmazeutisch üblichen Träger- und Hilfsstoffen wenigstens ein hydrophiles Makromolekül enthält, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate; sowie deren Mischungen.

20

Ferner stellt die vorliegende Erfindung unter anderem ein Verfahren zur Herstellung einer peroralen Applikationsform für Peptidarzneimittel zur Verfügung, wobei man mit wenigstens einem hydrophilen Makromolekül, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysate, Gelatinederivate; sowie deren Mischungen, und dem Peptidarzneimittel eine pulverförmige Makromolekül-Arzneistoff-Mischung herstellt und die Mischung komprimiert.

25

30

35

Darüber hinaus stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer sich langsam auflösenden peroralen

Applikationsform für Peptidarzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5 a) ein hydrophiles Makromolekül, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus: Gelatine, fraktionierte Gelatine, Gelatinederivate; sowie deren Mischungen, mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von etwa $9,5 \times 10^4 - 10^6$ D auswählt,
- 10 b) das hydrophile Makromolekül bei einer Temperatur unterhalb der Inaktivierungstemperatur des Peptids mit Wasser in die Solform überführt,
- 15 c) den pH-Wert des Sols auf einen Wert zwischen dem des IEP's des hydrophilen Makromoleküls und dem des Peptids einstellt,
- d) das Peptid in gelöster oder ungelöster Form dem Makromolekülsol zusetzt,
- 20 e) das Wasser entfernt,
- f) das erhaltene Pulver nach üblichen Verfahren zu der Applikationsform preßt.

25

30

Fig. 1 zeigt eine schematische Darstellung der einstellbaren Ladungszustände von Gelatine in Abhängigkeit vom pH-Wert und IEP, wobei der IEP je nach Herstellungsart zwischen 3,5 und 9,5 liegen kann. Unterhalb von pH 3,5 sind fast alle Gelatinetypen positiv geladen. Im basischen Bereich oberhalb von pH 9,5 sind alle Gelatinetypen negativ geladen.

35

Die Inhalte der beiden internationalen (PCT)-Patentanmeldungen mit dem Titel "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol sowie Verfahren zu seiner Herstellung" (81AL2730, entsprechend der deutschen Patentanmeldung P 41 40 195.6) sowie

5 "Sol-gesteuerte Th rmokolloidmatrix auf Gelatinebasis für perorale Retardformen" (81AL2739, entsprechend der deutschen Patentanmeldung P 41 40 192.1) desselben Anmelders vom selben Tage werden auch zum Inhalt der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.

10 Weitere Patentanmeldungen der ALFATEC-Pharma GmbH, gegebenenfalls auch der PAZ Arzneimittelentwicklungsgesellschaft mbH, von demselben Tage betreffen die Akutform von 2-Arylpropionsäurederivaten (81AL2731 = deutsche Patentanmeldung P 41 40 185.9), die Retardform von Dihydropyridinderivaten (81AL2732 = deutsche Patentanmeldung P 41 40 194.8), die Akutform von S- und R-Ibuprofen (81AL2733 0 deutsche Patentanmeldung P 41 40 179.4), die Retardform von S- und R-Ibuprofen (81AL2734 = deutsche Patentanmeldung P 41 40 172.7), die Akutform von S- und R-Flurbiprofen (81AL2735 = deutsche Patentanmeldung P 41 40 184.0), die Retardform von S- und R-Flurbiprofen (81AL2736 0 deutsche Patentanmeldung P 41 40 183.2) und die Retardform von Indolylessigsäurederivaten (81AL2737 = deutsche Patentanmeldung P 41 40 191.3).
15 Ihre Offenbarung wird auch zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Patentanmeldung gemacht.
20

25 In der ersten der genannten internationalen (PCT)-Patentanmeldungen wird die Herstellung von kolloid-dispersen Systemen (Nanosolen) mit Gelatine beschrieben, in der letzteren (81AL2737) die Herstellung von retardiert und konstant (0. Ordnung) Wirkstoff freisetzenden, peroralen Arzneiformen auf Gelatinebasis. Peptidarzneistoffe, insbesondere Insulin,
30 können gemäß der in den genannten Patentanmeldungen beschriebenen Verfahren in eine perorale Applikationsform gebracht werden. Als besonders vorteilhaft kann jedoch grundsätzlich die Kombination dieser Applikationsformen gesehen werden.

35

Insulin ist ein Peptidarzneistoff, der aus 51 Aminosäuren besteht, die in zwei Ketten (A- und B-Kette) angeordnet sind. Insulin ist bezüglich äußeren Einflüssen sehr empfindlich. So ist Hitze- und Alkaliempfindlichkeit, Empfindlichkeit gegenüber oxidierenden und reduzierenden Agenzien, sowie stark sauer reagierenden Substanzen bekannt. Aufgrund seines isoelektrischen Punktes (IEP) von 5,3 - 5,4 ist Insulin jedoch im schwach sauren Milieu bei pH 3-4, sowie im schwach alkalischen Milieu bei pH 7-8 ausreichend löslich und auch hinreichend stabil. In den angegebenen pH-Bereichen ist das Molekül jedoch positiv (pH kleiner IEP) bzw. negativ (pH größer IEP) geladen.

In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, die in Unteransprüchen beansprucht ist, liegen Peptidarzneistoffe, insbesondere Insulin, in einer Form vor, bei der der Peptidarzneistoff in geladener und gleichzeitig gelöster Form durch adsorptive Ladungskompensation (Pseudo-koazervat) mit einer entgegengesetzt geladenen Gelatine oder einem Gelatinederivat assoziiert ist.

Im sauren Bereich unterhalb pH 5,3 - 5,4, wo das Insulinmolekül positiv geladen ist, kommt dafür nur negativ geladene Gelatine in Frage. Außer Gelatine Typ B lassen sich auch bestimmte Molfraktionen dieser Gelatine, sogenannte fraktionierte Gelatine, sowie Gelatinederivate, insbesondere succinylierte Gelatine, verwenden. Diese zeigen im angegebenen pH-Bereich gleiches Verhalten wie Gelatine Typ B. Als einziger ist der Typ B geeignet, der einen IEP kleiner 5,3 - 5,4 besitzen muß und damit bei pH-Werten oberhalb seines IEP negativ geladen ist. Umgekehrt ist Insulin bei pH-Werten größer 5,3 - 5,4 negativ geladen. Diese negative Ladung kann analog nur durch Gelatine Typ A, die bei pH-Werten größer 5,3 - 5,4 bis hin zu pH ca. 9,5 positiv geladen ist., kompensiert werden.

Bei einer nach diesem Prinzip hergestellten Arzneiform ist besonders der Gelatinetyp B zu bevorzugen. Es hat sich nämlich erstaunlicherweise folgendes gezeigt:

- 5 Nach Erreichen des Dickdarms bzw. Colons, wo physiologische
pH-Werte von ca. 6-7,5 vorherrschen und die Insulinfreiset-
zung aus der Arzneiform beginnt, schützen die umhüllend n
Gelatinepartikel das Insulinmolekül wirksam vor enzymati-
10 schem Abbau durch Peptidasen. Dabei macht sich noch ein zu-
sätzlicher Effekt der Gelatine vorteilhaft bemerkbar. Die
hochmolekularen Anteile der Gelatine (bevorzugt ab einem Mo-
lekulargewicht von ca. 10^7 D) bilden sphärisch geformte
Netzwerke aus. Durch diese Netzwerke ist ein Diffundieren
15 der abbauenden Enzyme noch zusätzlich erschwert, sodaß das
Insulinmolekül noch besser geschützt ist. Andererseits zei-
gen diese Gelatinepartikel bzw. Netzwerke eine gute Anhaf-
tung an Schleimhautoberflächen, was optimale Voraussetzungen
für die Resorption sicherstellt. Durch die pH-Verschiebung
20 zu pH-Werten größer als 6 liegt nun das Insulin nicht mehr
positiv geladen vor, sondern wird umgeladen und kann somit
aus dem "Komplex" (Pseudokoazervat) mit der Gelatine, deren
Ladung sich immer mehr in den negativen Bereich verschiebt,
entlassen werden. Dieser "Umladungsvorgang" kann zusätzlich
25 beschleunigt werden, indem erfindungsgemäß Puffersubstanzen
(z.B. Dinatriumhydrogenphosphat) in der Gelatinematrix vor-
liegen, deren Pufferkapazitätsmaximum bei pH-Werten größer
als 6 zu liegen kommt. Es ist aber zu betonen, daß es sich
hierbei nicht um einen echten Einschlußkomplex, wie etwa bei
30 Cyclodextrinen, handelt. Die Insulinfreisetzung erfolgt in
jedem Falle ohne das bei Cyclodextrin-Verbindungen
beispielsweise übliche vorgelagerte Gleichgewicht. Damit
werden optimale Voraussetzungen für die Insulinresorption im
Gastrointestinaltrakt geschaffen.
- 35 Um dieses Prinzip für eine perorale Arzneiform von Insulin
oder auch anderen Arzneistoffen noch effektiver auszunutzen,

kann die in der vorliegenden Erfindung beschriebene Arzneiform bevorzugt eine Zweischichttablette, oder noch besser Manteltablette darstellen. Die Tablette ist mit geeigneten Filmüberzügen, z.B. Eudragiten^R (Röhm-Pharma, Deutschland) magensaftresistent überzogen. Besonders bewährt haben sich Eudragit S, Mischungen aus Eudragit S und Eudragit RS-Typen, oder Mischungen aus Eudragit S, Eudragit L und Eudragit RS-Typen. Diese Filmüberzüge haben den Vorteil, daß sie bis zur Auflösung wasserundurchlässig sind und sich erst bei pH-Werten ab ca. 7 aufzulösen beginnen, also nachdem die Arzneiform sich bereits in unteren Darmabschnitten befindet oder bereits im Colon. Bis zu diesem Zeitpunkt ist damit die Arzneiform und der enthaltene Wirkstoff (Insulin) zusätzlich wirksam vor dem enzymatischen Abbau durch die Enzyme der Verdauungsflüssigkeit geschützt.

Die erste Schicht bzw. der Mantel der besagten Arzneiform ist nun so aufgebaut, daß eine relativ langsame (retardierte) Wirkstofffreigabe innerhalb von ca. 4 h erfolgt. Die zweite Schicht dagegen bzw. der Kern der Manteltablette ist so aufgebaut, daß eine schnelle (nicht retardierte) Wirkstofffreigabe erfolgt. Diese Kombination aus Akut- und Retardform in einer einzigen Tablette hat den Vorteil, daß die schnelle Insulinfreisetzung auf jeden Fall erst nach Erreichen des Colons stattfindet, wo bekanntlich nur noch ein peptidasearmes Medium anzutreffen ist.

Damit ist stets eine kontinuierliche Versorgung des Organismus mit Insulin gegeben, sodaß sich eine Anpassung an den Insulinbedarf eines Patienten nach Nahrungsaufnahme leicht vornehmen läßt. Auf diese Weise ist erfindungsgemäß eine Unabhängigkeit von der Insulininjektion zu erzielen und die Patienten-Compliance läßt sich entscheidend erhöhen.

Außer Insulin, worunter reguläres Insulin, mit Zink komplexiertes Insulin oder auch Globin-Zink-Insulin verstanden

wird, sind für die vorliegende Erfindung auch andere Peptidarzneistoffe, die im Gastrointestinaltrakt enzymatisch inaktiviert werden können, geeignet, wie Octreocid, Desmopressin, Vasopressin, Triptorelin, körpereigene Peptidhormone wie Gonadotropin Releasing Hormon, Somatotropin Releasing Hormon, Corticotropin Releasing Hormon oder Thyreotropin Releasing Hormon, Polypeptidantibiotika, Ciclosporin, Buserelin, Calcitonin, Gonadorelin, Lysoprenin, Oxytocin, Protirelin, Hirudin, Glucagon, Enkephalin oder adrenocorticotropes Hormon. Stoffe zur Behandlung von AIDS (Renin-Antagonisten), Behandlung der Hypertonie (Renin-Antagonisten, Enalapril, Captopril), Antibiotika, die sich von Aminosäuren ableiten, Penicilline (Ampicillin), Cephalosporine (Cefalexin), Carbapeneme (Thienamycin), Interferone (alpha-Interferon), Impfstoffe.

Die vorliegende Erfindung schlägt außerdem ein einfaches Verfahren zur Herstellung der beschriebenen Arzneiformen vor.

Man wählt entsprechend der internationalen (PCT-)Anmeldung 81AL2739 zunächst eine höherviskose Gelatine mit entsprechender Bloomzahl, mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich $9,5 \times 10^4 - 10^6$, bevorzugt Typ B mit einem IEP im Bereich von 3,5 bis ca. 5,3 aus, die völlig von Fremdionen befreit ist. Die Gelatine, die für die retardierende Schicht bzw. den Mantel der erfindungsgemäßen Arzneiform verwendet werden kann, wird zunächst bei einer Temperatur, die oberhalb von 37°C liegt und unterhalb der Temperatur, bei der das Insulin bereits "inaktiviert" wird, mit Wasser in die Solform überführt. Die Gelatinekonzentrationen betragen üblicherweise 0,1 - 20 % (Gewichtsprozente), bevorzugt jedoch 0,1 - 5 %. Der pH des Sols wird durch Säure- bzw. Basenzusatz auf einen Wert eingestellt, der oberhalb des IEP's der verwendeten Gelatine und unterhalb des IEP's des eingesetzten Insulins liegt. Dadurch wird auf den Gela-

tinemolekülen ausstrichende negative Ladung erzeugt, um die adsorptive Ladungskompensation (Pseudokoazervat) mit den Insulinmolekülen zu bewirken. Üblicherweise kann das Insulin, z.B. 50 - 500 I.E., direkt zu dem Gelatinesol gegeben werden und darin unter Rühren gelöst werden oder dem Gelatinesol bereits in gelöster Form zugesetzt werden. Die fortschreitende Ladungskompensation (Pseudokoazervatbildung) kann dabei beispielsweise durch eine einfache Leitfähigkeitsmessung des Systems verfolgt werden. Es kann erforderlich sein, den pH des Systems auf den vorgegebenen Wert nachzuregulieren, wenn dieser sich während des Herstellungsprozesses verschieben sollte.

Das Wasser kann nun durch bekannte Verfahren, wie z.B. Sprüh- oder Gefriertrocknung, entfernt werden, wobei der geforderte Zustand des Systems in trockener Form fixiert wird.

Völlig analog dazu ist ein zweites, trockenes System herzustellen, das die Grundlage für die zweite Schicht bzw. den Kern der erfindungsgemäßen Arzneiform bildet. Die dabei verwendete Gelatine vom gleichen Typ und mit identischem IEP besitzt bevorzugt ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb 10^5 , so daß eine nicht retardierte Freisetzung gewährleistet werden kann.

Die getrockneten Pulver können dann unter Zusatz üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe, wie beispielsweise Füllstoffe, Puffersubstanzen, Fließregulierungsmittel, Schmiermittel, Formentrennmittel auf geeigneten Tablettenpressen zu üblichen Tabletten oder zu Zweischicht- oder Manteltabletten verpreßt werden. Erstaunlicherweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Tabletten durch hohe Bruchfestigkeit und geringen Abrieb (Friabilität) aus.

Diejenige Schicht der Zweischichttablette, die nicht retardiert freisetzen soll, kann getrennt hergestellt und durch Überziehen mit einem der oben genannten Filmbildner vorisoliert werden.

5

Anschließend werden die erfindungsgemäß hergestellten üblichen Tabletten, Zweischicht- bzw. Manteltabletten nach üblichen Überzugsverfahren (beispielsweise in der Wirbelschicht, im Dragierkessel o.a.) mit den erwähnten Filmbildnern überzogen. Besonders vorteilhaft wird Eudragit S verwendet, oder Mischungen von Eudragit S mit Eudragit RS, z.B. im Mischungsverhältnis von 3:2.

10

Prinzipiell sind zur Herstellung der erfindungsgemäßen Applikationsform auch besonders die in der o.g. deutschen Patentanmeldung P 41 40 195.6 der ALFATEC-Pharma GmbH "Pharmazeutisch applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung" genannten Vorgehensweisen und Verfahrensvarianten geeignet, die im folgenden noch einmal angeführt werden:

15

20

Es werden mehrere Verfahren zur Herstellung der Nanosole vorgeschlagen. Dabei handelt es sich um eine beispielhafte, unvollständige Aufzählung. Der Fachmann kann aufgrund seines Fachwissens selbstständig weitere Varianten im Rahmen der vorliegenden Erfindung ausarbeiten:

25

Verfahren I

Dieses kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff in einer Mischung aus:

30

einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser, oder

aus mehreren mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmitteln und Wasser

35

löslich ist:

- a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit Wasser in Solform überführt;
- b) der in den Vorversuchen gefundene pH-Wert der Lösung wird eingestellt;
- c) ein oder mehrere mit Wasser mischbare(s), organische(s) Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol oder Methanol, wird/werden zu dieser Lösung gegeben;
- d) der Arzneistoff wird in fester Form zu der Lösung gegeben und gelöst;
- e) das/die organische(n) Lösungsmittel wird/werden entfernt, vorzugsweise durch Eindampfen in Vakuum; dabei entsteht das Nanosol;
- f) die kolloid-disperse Lösung wird anschließend, vorzugsweise durch Sprüh- oder Gefriertrocknung, getrocknet.

Das organische Lösungsmittel hat die Aufgabe, den Arzneistoff zu lösen und verändert auch die Hydrathülle der Gelatinemoleküle.

Verfahren II

Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arzneistoff eine Säure oder eine Base ist, deren Salz in Wasser löslich ist:

- a) eine in den Vorversuchen ausgewählte Gelatine wird mit H_2O in die Solform überführt;
- b) es wird ein solcher pH-Wert eingestellt, der die Salz- bildung des Arzneistoffs ermöglicht;

ERSATZBLATT

- c) der Arzneistoff wird unter Salzbildung in dem Gelatine-
sol gelöst;
- 5 d) durch Zugabe von Alkohol oder ähnlichen organischen Lö-
sungsmitteln kann die Hydrathülle der Gelatinemoleküle
gelockert werden;
- 10 e) durch Zugabe einer geeigneten Menge Säure oder Base
wird der pH-Wert eingestellt, der zur Bildung des
isoionischen Punkts (IIP) führt, dabei entsteht das Na-
nosol;
- f) die kolloid-disperse Lösung wird wie in Verfahren I ge-
trocknet.

15

Stufe d) ist fakultativ, jedoch bevorzugt.

Verfahren III

20

Diese Ausführungsform kann angewendet werden, wenn der Arz-
neistoff ein Neutralstoff ist:

25

- a) es wird ein Gelatinesol hergestellt, wie unter (1) a)
und b) beschrieben.
- b) eine zweite Lösung aus einem mit Wasser mischbaren or-
ganischen Lösungsmittel, vorzugsweise Ethanol, Metha-
nol, Isopropanol, Aceton und dem Arzneistoff wird her-
30 gestellt.
- c) die beiden Lösungen werden vereinigt.
- d) das organische Lösungsmittel wird entfernt und die kol-
35 loid-disperse Lösung wird getrocknet.

Verfahren IV

- a) Wie unter (I) a) und b) beschrieben.
- 5 b) In einer zweiten Lösung wird ein kolloid-disperses System mit dem Arzneistoff kurzzeitig gebildet, jedoch ohne Gelatine.
- 10 c) Die unter (b) erhaltene Lösung wird kontinuierlich mit der Gelatinelösung vereinigt.

Bei Schritt (IV) c) kann die kontinuierliche Vermischung der unter (IV) a) und b) beschriebenen Lösungen zeitabhängig durch on-line Messung der Teilchengröße mit einem geeigneten
15 Verfahren, wie z.B. durch Laser-Licht-Streuung (BI-FOQELS On-line Particle Sizer), gesteuert werden. Damit ist es möglich, eine gewünschte Partikelgröße kontinuierlich einzustellen.

20 Alle genannten Verfahren sind auch für Kollagenhydrolysate und Gelatinederivate geeignet und können problemlos in den technischen Maßstab übertragen werden.

Die wesentlichen Schritte können weitgehend automatisiert
25 ablaufen, wobei auch Verfahren I bis III kontinuierlich durchführbar sind. Im Falle der Akutform für 2-Arylpropionsäurederivate seien als bevorzugt geeignete Verfahren die Varianten Nr. II und III genannt.

30 Für die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich alle Gelatinen, Gelatinederivate, Kollagenhydrolysate und fraktionierte Gelatine, sowie deren Mischungen. Gelatinesorten, die einen erfindungsgemäß beschriebenen isoelektrischen Punkt (IEP) aufweisen, der nicht handelsüblich ist, können
35 nach den Beispielen I bis III aus o.g. deutscher Patentanmeldung

hergestellt werden.

Gegenüber handelsüblichen Produkten führt die Verwendung von Gelatine, die auf spezielle Weise hergestellt wurde, zu erfindungsgemäß beschriebenen Nanosolen mit erhöhter Stabilität.

Beispiele für die Herstellung erfindungsgemäß besonders geeigneter Gelatinequalitäten werden unten gegeben.

10

Beispiele für die Herstellung von erfindungsgemäß besonders
geeigneten Gelatinesorten mit isoelektrischen Punkten von
15 3,5 bis 9,5

Beispiel I:

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 7,5 bis 9,5

20 Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial wie z.B. Schweineschwarten
werden mit einer wäßrigen Lösung einer 0,45 N Mineralsäure,
vorzugsweise Schwefelsäure, im Flottenverhältnis 1:1 12 bis
20 Stunden behandelt. Anschließend wird der Säureüberschuß
25 durch mehrmaliges Waschen entfernt, wobei zur Abkürzung des
Verfahrens Natriumhydrogencarbonat verwendet werden kann.
Die Extraktion des sudreifen Materials erfolgt mit heißem
Wasser bei 55 - 80° C bei einem pH von 2,5 bis 4,5. Bei pH-
Werten unterhalb von 3,5 kann ein IEP von 8,5 bis 9,5 er-
reicht werden, bei pH-Werten oberhalb 3,5 liegt der IEP bei
30 7 bis 8,5. Auf diese Weise lassen sich verschiedene IEP's
von 7 bis 9,5 in direkter Abhängigkeit vom pH-Wert während
der Extraktion erzielen.

35 Nach der Verfahrensstufe der Extraktion wird die wäßrige Lösung neutralisiert und wie üblich aufgearbeitet.

Durch dieses Verfahren kann man weiterhin in Abhängigkeit von der gewählten Temperatur während der Extraktion Gelatinesorten mit hohen bis mittleren Molekulargewichtsverteilungen erhalten.

5

Bei Temperaturen von 50-55° C erhält man besonders hochviskose und hochbloomige Qualitäten. Gelatinesorten mit niedrigem Molekulargewicht bzw. kaltwasserlösliche Gelatinen können durch gezielten Abbau mit Kollagenasen erhalten werden.

10

Beispiel II:

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 4 bis 7,5

15

Das kollagenhaltige Ausgangsmaterial wird zur Entfernung von Fremdstoffen zunächst gewaschen, zerkleinert und anschließend durch Zusatz von Magnesit, Natronlauge oder Calciumhydroxid durch gründliches Vermischen im Flottenverhältnis 1:1,2 homogen alkalisch gemacht. Das so vorbehandelte

20

Material wird kurzzeitig druckhydrolytisch bei $1,01 \times 10^5$ bis $2,02 \times 10^5$ Pa und einem pH-Wert der wäßrigen Lösung von 8-14 aufgeschlossen. Nach dem Aufschluß wird sofort neutralisiert und die noch heiße wäßrige Gelatinelösung wie üblich filtriert, entsalzt, aufkonzentriert und getrocknet.

25

Nimmt man ein schwach basisches Aufschlußmittel wie Magnesit, erhält man einen IEP von 6 bis 7,5, sofern man bei $1,01 \times 10^5$ Pa arbeitet. IEP's von 5 bis 6 erhält man bei Einsatz einer verdünnten Kalkmilchsuspension und bei Verwendung von

30

0,005 bis 0,1 N Natronlauge können IEP's von 4 bis 5 erzielt werden.

Gelatinesorten mit geringem Racemisierungsgrad und niedrigem Peptidanteil lassen sich bei Druckverhältnissen von $1,01 \times 10^5$ Pa und Verweilzeiten von maximal 10 Min. erreichen.

35

Mittel- bis niedrigmolekulare bis hin zu kaltwasserlöslichen Sorten ergeben sich durch entsprechend längere Verweilzeiten.

5 Beispiel III:

Verfahren zur Erzielung eines IEP's von 3,5 bis 6

10 Kollagenhaltiges Ausgangsmaterial, vorzugsweise Spalt bzw. Ossein, wird nach der Eingangswäsche einem Kurzzeitäscher unterworfen. Hierbei bieten sich zwei Verfahrensvarianten im Flottenverhältnis 1:1,3 an, die entweder eine gesättigte Kalkmilchsuspension oder eine 0,1 bis 1 N Natronlauge zum Einsatz bringen.

15 Bei Verwendung einer Kalkmilchsuspension wird das Rohmaterial unter ständiger Bewegung maximal 3 bis 4 Wochen aufgeschlossen. Anschließend wird das Material durch Säurezugabe neutralisiert und mehrmals gewaschen. Die weitere Aufarbeitung folgt wie üblich. Auf diese Weise lassen sich IEP's von 20 4 bis 6 einstellen.

Bei Einsatz von Natronlauge läßt sich der Äscherprozeß nochmals verkürzen, wobei bei Konzentrationen von 1 N Natronlauge das Material je nach Zerkleinerungsgrad bereits nach 6 25 - 12 Stunden aufgeschlossen ist. Die Neutralisation erfolgt mit äquimolaren Mengen Mineralsäure und die Neutralsalze werden durch mehrmaliges Waschen oder durch Entsalzen der in der Extraktion gewonnenen wäßrigen Gelatinelösung entfernt. 30 Bei dieser Verfahrensvariante lassen sich IEP's von 3,5 bis 5 erhalten.

Besonders peptidarme Gelatinesorten werden bei kurzer Verweilzeit im Äscher erhalten. Man kann so Gelatinesorten mit 35 hoher bis mittlerer Molekulargewichtsverteilung ($M = 10^4 - 10^7$ D) erhalten.

ERSATZBLATT

Niedrigmolekulare bis kaltwasserlösliche Gelatinesorten kann man durch thermischen Abbau bzw. enzymatisch erhalten.

- 5 In Abhängigkeit von der Herstellungsweise von Gelatine (Aus-
 maß des Abbaus des nativen Kollagens und saures bzw. alkali-
 sches Aufschlußverfahren) weist Gelatine vom Typ A oder Typ
 B ein charakteristisches Molekulargewichtsspektrum bzw. Mo-
 lekulargewichtsverteilung auf. In Tabelle 1 sind die Moleku-
 10 largewichtsverteilungen von verschiedenen Gelatinetypen bzw.
 von Kollagenhydrolysaten angegeben, sowie der prozentuale
 Anteil (Häufigkeit) einzelner Molekulargewichtsbereiche.

15 **Tabelle 1**

Molekulargewichtsverteilung von verschiedenen bekannten Ge-
 latinetypen bzw. von bekannten Kollagenhydrolysaten

20

	Molecular Mass Distri- bution (kD)	Native Collagen %	Gelatin Type B %	Gelatin Type A %	Collagen hydrolysate Gelita ® Collagel A	Collagen hydrolysate Gelita ® Collagel B	Collagen hydrolysate Gelita ® Sol C	Elastin hydrolysate Gelita ® Gelastin
25	>360	100	18,0	18,0	0	0	0	0
	285	0	7,0	9,0	0	0	0	0
	145-237	0	20,0	34,0	1,0	1,5	0	0
	95	0	26,0	11,0	0	0	0	0
	95-50	0	16,3	13,4	2,6	4,0	1,1	0
	50-20	0	7,4	9,1	18,0	14,5	0,3	0
	20-10	0	3,9	3,8	43,0	31,5	3,7	0,2
	10-5	0	3,0	3,0	15,4	20,0	12,2	5,2
30	5-2	0	0	0	6,0	14,0	26,0	93,9
	2-1	0	0	0	7,0	8,0	23,0	0
	<1	0	0	0	6,5	7,0	34,0	0
	MG	360	165	185	12-18	12-18	3	2-3

35

ERSATZBLATT

Man erkennt in den einzelnen Spalten deutlich das Überwiegen
ein s einzelnen Bereiches im Vergleich zu den übrigen
Molekulargewichtsbereichen derselben Gelatine. Dieser Be-
reich stellt also das Maximum der Molekulargewichtsvertei-
5 lung dar (es liegt z.B. bei der in der Abbildung aufgeführ-
ten Gelatine Typ B bei 95 kD). Der Begriff des "Maximums der
Molekulargewichtsverteilung" ist jedoch streng zu trennen
von dem Begriff des "durchschnittlichen mittleren Molekular-
gewichts". Dieser Mittelwert liegt bei der erwähnten Gela-
10 tine vom Typ B bei 165 kD.

Übliche pharmazeutische Hilfsstoffe und/oder weitere Makro-
moleküle können, sofern sie technologisch erforderlich sind,
in flüssigem oder getrocknetem Zustand den erfindungsgemäßen
15 Nanosolen zugesetzt werden.

Zum Beispiel kann ein Zusatz von Polyvinylpyrrolidon im Men-
genverhältnis Gelatine zu Polyvinylpyrrolidon im Bereich von
5:1 bis 500:1 geeignet sein.

20 Eine Akutform im Sinne der Erfindung, die z.B. zu Tabletten
verarbeitet wird oder lyophilisiert werden soll, kann durch
Zusatz von niedrigmolekularen Polyvinylpyrrolidonsorten im
Bereich von 10:1 bis 50:1 in den technologischen Verarbei-
25 tungseigenschaften verbessert werden, ohne daß die Stabili-
tät der Nanosole negativ beeinflußt wird.

Die in den folgenden Beispielen bevorzugten Herstellungsver-
fahren, Vorgehensweisen und Bezeichnungen beziehen sich wie
30 folgt auf die deutschen Patentanmeldungen "Pharmazeutisch
applizierbares Nanosol und Verfahren zu seiner Herstellung"
(P 41 40 195.6) bzw. die oben genannten Verfahren und Bei-
spiele:

Nanosol-H rstellung: Verfahren II und III
35 Gelatin herstellung: Beispiel I bis III
Vort st: siehe folgende Beschreibung:

Vortest:

Wie eingangs schon erwähnt und wie aus Fig.1 ersichtlich ist, hängt die absolute, maximal mögliche Nettoladung eines einzelnen Gelatinemoleküls hauptsächlich von der Anzahl der freien COOH- und NH₂-Gruppen und dem pH-Wert der Lösung ab. Da sich Typ A, B, Kollagenhydrolysate oder Gelatinederivate in der Anzahl freier COOH-Gruppen unterscheiden, ist damit auch ihre maximal mögliche Nettoladung unterschiedlich. Bei Gelatinederivaten kann der Ladungszustand zusätzlich von der Art der Modifizierung abhängen.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wählt man in einem Vortest die geeignete Gelatine und den geeigneten pH-Wert aus.

Zunächst wird ein den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs angepaßter Arbeits-pH-Bereich gewählt. Als physikalisch-chemische Eigenschaft des Arzneistoffs sind vor allem zu berücksichtigen: Die Löslichkeit (in organischen Lösungsmitteln bzw. Wasser), seine Eigenschaft als Säure, Base oder Neutralstoff sowie seine Stabilität gegenüber Säuren und Laugen.

In einem ersten Schnelltest wird festgestellt, welche Ladung die ausgefällten Partikel besitzen. Daraus ergibt sich, unter Berücksichtigung des Arbeits-pH-Bereichs, die Wahl eines geeigneten Gelatinetyps. Sind die Teilchen beispielsweise negativ geladen, sucht man eine Gelatine aus, die unter den gegebenen pH-Bedingungen positiv geladen ist. Dieser Schnelltest zur Feststellung der Partikelladung hat die Vorteile, daß er ohne großen apparativen und zeitlichen Aufwand durchgeführt werden kann. So kann auf eine zeitaufwendige und ungau Zeta-Potential-Messung gänzlich verzichtet werden.

In vielen Fällen wird es ausreichend sein, für diesen Schnelltest zwei handelsübliche Gelatinen Typ A und B mit einem IEP von 9,5 bzw. 3,5 mit Peptidanteilen <30 % und einer Bloomzahl von 200, die weiterhin als Standardgelatinen bezeichnet werden, bei einem pH-Wert von 6 in die Solform zu überführen (5%ige wäßrige Lösung) und den Arzneistoff in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, Isopropanol oder Aceton, zu lösen und jeweils mit den Gelatinelösungen homogen zu mischen. Bei gleicher Dosierung des Arzneistoffs wird sich bei der in ihrem Ladungszustand nicht geeigneten Gelatine ein kolloidales System entweder nicht ausbilden oder sofort instabil werden bzw. der Arzneistoff ausflocken. Sind die entstehenden Partikel negativ geladen, werden sie eher von Gelatinelösung mit Typ A, der bei einem pH-Wert von 6 positiv geladen ist, stabilisiert als von der Lösung mit Gelatine Typ B; im Gegenteil wird in diesem Fall Typ B entweder kein kolloidales System ausbilden oder das System sofort destabilisieren. Das Ausflocken der Teilchen läßt sich z. B. über eine einfache Trübungs-Messung verfolgen.

Bei diesem Schnelltest muß auf jeden Fall der Arbeits-pH-Bereich beachtet werden. Man kann auch andere Gelatinen als Standard auswählen, sie müssen jedoch in ihrem IEP so gewählt werden, daß sie bei diesem pH-Wert entgegengesetzte Nettoladung tragen (siehe auch Fig.1). In den meisten Fällen werden die besagten Standardgelatinen Typ A und B für diesen Schnelltest ausreichen.

Ausgehend vom Ergebnis des Vorversuchs werden nun durch schrittweise Variation des IEP's durch Verwendung entsprechender Gelatinesorten und des pH-Wertes der Lösung in kleineren Bereichen (z. B. 0,1 pH-Schritte) die optimalen Bedingungen zur Bildung der Nanosole ermittelt. D.h. es muß das Stabilitätsoptimum, das durch den isoelektrischen Punkt

(IIP) gekennzeichnet ist, gefunden werden, um eine ausreichende Stabilität für die genannten pharmazeutischen Anwendungen zu gewährleisten.

5 Es kann durchaus der Fall sein, daß eine im Sinne der Erfindung akzeptable Stabilität der Nanosole bereits in einem engeren pH-Bereich (ca. 0,5 Einheiten) um den isoionischen Punkt gefunden wird, so daß eine Einstellung dieses Punktes selbst nicht unbedingt notwendig ist. Andererseits können
10 auch mehrere Gelatinen zu den gleichen, stabilen Ergebnissen führen. So kann beispielsweise (Beispiel 5) mit dem oralen Antidiabetikum Glibenclamid bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP von 5,5 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 3,2 liegen, während bei einem Gelatinetyp B mit einem IEP
15 von 3,8 das Stabilitätsoptimum bei einem pH-Wert von 2,2 liegt.

Gekennzeichnet durch ein Stabilitätsmaximum, wurde in beiden Fällen der isoionische Punkt erreicht (die Abhängigkeit der
20 Nettoladung vom pH-Wert und dem IEP muß nicht linear sein, da sie durch den pK_s -Wert der vorhandenen $COOH$ - bzw. NH_3^+ -Gruppen gegeben ist).

Die beiden beschriebenen Systeme für die retardierte und
25 nicht retardierte Insulinfreisetzung lassen sich durch geeignete Granulationsmethoden auch zu Granulaten bzw. klassischen Pellets formen. Solche Granulate bzw. Pellets können beispielsweise in Hartgelatine kapseln abgefüllt werden. Granulate, Pellets und Hartgelatine kapseln sind üblicherweise
30 mit den gleichen Filmbildnern, wie für die erfindungsgemäße Tablette angegeben, überzogen, um mindestens eine Magensaftresistenz zu erreichen. Auf diese Weise lassen sich beispielsweise Mischungen von schnell und verzögert freisetzenden Pellets in einer einzigen Arzneiform (Hartgelatine kapsel)
35 realisieren, wobei die Pelletsorten zusätzlich mit verschiedenen Filmbildnern überzogen sein können. Damit wird es

möglich, die Anpassung an den Insulinbedarf des Organismus noch genauer vorzunehmen, als dies mit einer Tablette ohnehin schon möglich ist.

- 5 Perorale Pelletarzneiformen zeichnen sich weiterhin dadurch aus, daß sie in ihren gastrointestinalen Transitzeiten wesentlich unabhängiger von physiologischen Einflußfaktoren, wie z.B. Art und Menge aufgenommener Nahrung u.a. sind, als single-unit Arzneiformen wie z.B. Tabletten.

10

Die in der vorliegenden Patentanmeldung beschriebenen peroralen Arzneiformen lassen sich auch vorteilhaft für andere Applikationswege einsetzen.

- 15 So kann eine erfindungsgemäße Tablette, insbesondere eine einfache Retardzubereitung zur Applikation von Peptidarzneistoffen in der Mundhöhle (bukkal oder sublingual) verwendet werden. Die bioadhäsiven Eigenschaften der Gelatine bewirken dabei ein Anheften an der Mundschleimhaut nach Kontakt mit
- 20 physiologischer Flüssigkeit.

- Erfindungsgemäß sprüh- oder gefriergetrocknete Pulver lassen sich vorteilhaft zur Entwicklung von Nasensprays oder Nasengelen (nasale Applikation) einsetzen. Nach Einstäuben in die
- 25 Nasenhöhle haften die Gelatine/Arzneistoff-Partikel aufgrund bioadhäsiver Eigenschaften an der Nasenschleimhaut und zeigen eine Verweildauer von durchschnittlich 3 bis 4 Stunden in der Nase.

- 30 Um die physiologischen Hintergründe der Resorption von Arzneistoffen im allgemeinen und die verbesserte Resorptionsquote der erfindungsgemäßen Nanosole bzw. Pseudokoazervate ausreichend zu erläutern, ist zunächst eine Betrachtung zum Mechanismus der physiologischen Resorption von Arzneistoffen erforderlich, wie er auch in einschlägigen Pu-
- 35 blikationen dargestellt wird. Allerdings ist die vorliegende

Erfindung weder an den folgenden Versuch einer wissenschaftlichen Erklärung der erfindungsgemäß auftretenden Phenomene gebunden noch kann sie hierdurch eingeschränkt werden.

5 Die passive Arzneistoffresorption erfolgt nach heutigem Erkenntnisstand (Theorie nach Brodie et al.), wenn folgende Bedingungen vorliegen:

- a) die Gastrointestinalmembran wirkt als Lipidbarriere,
- 10 b) der Arzneistoff wird nur in gelöster und ungeladener, d.h. nichtionisierter Form aufgenommen,
- c) saure Arzneistoffe werden bevorzugt im Magen, basisch Arzneistoffe bevorzugt im Darm resorbiert.

15 Nach der peroralen Aufnahme eines Arzneistoffs in den Organismus wird seine Resorption, d.h. der Übertritt in den allgemeinen Kreislauf (Biophase) in starkem Maße durch physikalische Barrieren behindert (siehe Fig. 2), nämlich

- 20 - durch die Mucus-Schicht und eine wässerige, daran adhärierende Schicht
- die Zellmembranen der intestinalen Epithelzellen mit der daran kovalent gebundenen Glykocalix sowie
- 25 - die sogenannten "Tight Junctions", die die Epithelzellen an ihrer apikalen Seite miteinander verbinden.

30 Diese Barrieren bedingen, daß die Resorption von Arzneistoffen hauptsächlich abhängig von ihrem Verteilungsmechanismus und Ladungszustand- durch die Lipid-Doppelschichten erfolgt (sogenannte passive Diffusion).

35 Die Epithelzellen des gesamten Magen-Darm-Traktes sind mit einer Mucus-Schicht bedeckt, die aus Mucinen (Glykoproteinen), Elektrolyten, Proteinen und Nucleinsäuren besteht. Vor

5 allem die Glykoproteine bilden mit dem Hauptanteil des Mucus, nämlich Wasser, eine viskose Gelstruktur, die in erster Linie Schutzfunktionen für die darunter liegende Epithelschicht ausübt. Die Mucusschicht ist an die apikale Oberfläche der Epithelzellen über die Glykocalix gebunden. Die Glykocalix hat ebenfalls eine Glykoproteinstruktur, die kovalent an Bausteine der Membran-Doppelschicht der Epithelzellen gebunden ist. Die verzweigten Polysaccharide der Glykocalix, die entweder direkt an amphiphile Moleküle der Doppelmembran oder an die Doppelmembran inkorporierte Proteine kovalent gebunden sind, besitzen geladene N-Acetyl-Neuraminsäure- und Sulfat-Reste und sind daher negativ geladen, was zu einer elektrostatischen Bindung oder Abstoßung von geladenen Arzneistoffmolekülen bzw. von elektrostatisch geladenen Partikeln führen kann. Die Epithelzellmembranen bestehen aus Phospholipid-Doppelschichten, in die Proteine über ihre hydrophoben Bereiche verankert sind. Die Phospholipid-Doppelschichten mit ihrem lipophilen Anteil stellen eine weitere Barriere für den Transport der zu resorbierenden Arzneistoffe dar.

25 Aus dieser Darstellung geht deutlich hervor, daß geladene Arzneistoffmoleküle bzw. elektrostatisch geladene Partikel daher nur eine sehr geringe Chance haben, über den peroralen Applikationsweg resorbiert zu werden.

30 Die erfindungsgemäßen Nanosole geben erstmalig die technische Lehre, ein System zu bilden, mit dem diese vorgenannten Resorptionshindernisse zu überwinden sind. Da die Wirkstoff-Nanopartikel durch die Gelatine erfindungsgemäß ladungsneutral stabilisiert werden, kann ihr Transport durch die negativ geladene Glykocalix ohne größere Hindernisse erfolgen, im Gegensatz zu sonstig beschriebenen Nanopartikeln des Standes der Technik, die nicht ladungsneutral stabilisiert werden bzw. stabilisiert werden können. Erfindungsgemäß kann die Einstellung des isoelektrischen Ladungszustandes zusätzlich

noch in Abstimmung auf die physiologischen Verhältnisse erfolgen.

5 Da die erfindungsgemäßen Wirkstoff-Nanosole bzw. Pseudoko-
azervate die Glykocalix ungehindert passieren können, ohne
durch elektrostatische Effekte gebunden bzw. abgestoßen zu
werden, erreichen sie damit auch die Oberfläche der Epithel-
zellen und stehen dort in hoher Konzentration zur Verfügung.

10 Nun können auch aktive, carriervermittelte Transportmecha-
nismen bzw. Phagozytose einen wesentlichen Beitrag zur Re-
sorption der Wirkstoff-Nanosole liefern.

15 Folgende Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern,
ohne jedoch einen Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben:

Beispiel 1:

Wirkstoff: Normal-Insulin (DAB 9)

Gelatine: Typ B, völlig von Fremdionen befreit.

20 IEP: 3,5

Bloomkennzahl: 280 für retardierte Freisetzung

30 für schnelle Freisetzung

25 Jeweils 500 g der oben spezifizierten Gelatinen werden mit
destilliertem Wasser bei 40° in die Solform überführt, so
daß sich eine 5%ige Lösung ergibt. In jedem Sol wird ein pH-
Wert von 3,9 eingestellt. Danach werden in beiden Ansätzen
je 30000 I.E. Insulin der bezeichneten Spezifikation gelöst.
Die erfolgende, adsorptive Ladungskompensation (Pseudoko-
30 azervatbildung) wird durch Leitfähigkeitsprüfung (z.B. mit
einem mikroprozessorgesteuerten Hochleistungs-Konduktometer
der Fa. WTW) verfolgt, bis keine Änderung der Gesamtleitfä-
higkeit mehr auftritt.

Anschließend werden beide Lösungen durch getrennte Sprühtrocknung bei einer Auslaßtemperatur des Sprühstroms von ca. 45 - 50°C in die trockene Form überführt.

- 5 Unter Zumischen üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe werden auf einer Tablettenpresse Manteltabletten, die als Kern das Insulin in nicht retardierter Form besitzen, hergestellt. Die Tablettenrohlinge werden dann im Dragierkessel durch
10 Aufsprühen einer Lösung von Eudragit S und Eudragit RS im Verhältnis 3:2 in Aceton überzogen.

Beispiel 2:

- 15 Analog Beispiel 1 werden zunächst die getrockneten Pulver hergestellt. Unter Zumischen üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe wird jedes Pulver für sich granuliert und zu Pellets geformt.
Anschließend werden die Pellets für schnelle Insulinfreisetzung im Dragierkessel durch Aufsprühen einer acetonischen
20 Lösung von Eudragit S und Eudragit RS im Verhältnis 3:2 überzogen, die Pellets für retardierte Insulinfreisetzung analog mit Eudragit S.
- 25 Beide Pelletsorten werden im Mischungsverhältnis 1:1 in Hartgelatine kapseln abgefüllt, die nach dem Verschließen mit Eudragit S überzogen werden.

30 Beispiel 3:

Wirkstoff: Corticotropin, IEP im schwach alkalischen Bereich bei ca. 8

Gelatine: Typ A, völlig von Fremdionen befreit.

35 IEP: 9,0

Bloomkennzahl: 320 für retardierte Freisetzung
30 für schnelle Freisetzung

5 Jeweils 300 g der oben spezifizierten Gelatinen werden mit destilliertem Wasser bei 40° in die Solform überführt, so daß sich eine 3%ige Lösung ergibt. Mittels Salzsäure (2%) wird in jedem Sol ein pH-Wert von 8,5 eingestellt. Danach werden in beiden Ansätzen je 200 mg Corticotropin der be-

10

zeichneten Spezifikation gelöst.
Anschließend werden beide Lösungen durch getrennte Sprühtrocknung bei einer Auslaßtemperatur des Sprühstroms von ca. 45 - 50°C in die trockene Form überführt.

15

Unter Zumischen üblicher pharmazeutischer Hilfsstoffe werden auf einer Tablettenpresse Manteltabletten, die als Kern das Corticotropin in nicht retardierter Form besitzen, hergestellt.

20

Die Tablettenrohlinge werden dann im Dragierkessel durch Aufsprühen einer Lösung von Eudragit S in Aceton überzogen.

Patentansprüche

5

1. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel, enthaltend mindestens einen Peptidarzneistoff in einer sich unter physiologischen Bedingungen auflösenden Matrix aus Gelatine, fraktionierter Gelatine, Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat neben pharmazeutisch üblichen Trägern und Hilfsstoffen, wobei der(die) kolloidal oder gelöst vorliegende(n) Peptidarzneistoff(e) eine Ladung besitzen und die Moleküle des Matrixbildners eine gegensinnige Ladung besitzen.
10
2. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Komprimat.
15
3. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach Patentanspruch 1 und/oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Peptidarzneistoff Insulin ist.
20
4. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, daß die Gelatine eine Molekulargewichtsverteilung hat, deren Maximum bei 10^4 bis 10^7 D liegt.
25
5. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß der Peptidarzneistoff überwiegend in Gelatine mikrokapselt ist.
30
6. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß ein schichtförmiger Aufbau vorliegt.
35

- 5 7. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit einem synthetischen oder natürlichen Überzug versehen ist.
- 10 8. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Mantel-tablette ausgebildet ist.
- 15 9. Perorale Applikationsform für Peptidarzneimittel nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß eine zeitgesteuerte (langsam auflösende) Form mit einer schnell auflösenden Form kombiniert ist.
- 20 10. Applikationsform nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die von außen erste Schicht bzw. der Mantel eine Retardform enthält, während die zweite Schicht bzw. der Kern eine Akutform enthält.
- 25 11. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Applikationsform für Peptidarzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 30 a) eine Gelatine, fraktionierte Gelatine, Kollagenhydrolysat oder ein Gelatinederivat nach ihrem isoelektrischen Punkt (IEP) so auswählt, daß ihr IEP mit dem Ladungszustand der Arzneistoffpartikel so abgestimmt ist, daß die Gelatine oder ihr Derivat bei einem bestimmten pH-Wert mit dem ungelösten Arzneistoff zu Ladungsneutralität führt,
- 35 b) die Gelatine oder ihr Derivat in die wäßrige Solform überführt,

c) den pH-Wert in Abhängigkeit von dem IEP der Gelatine auf einen solchen Wert einstellt, daß die sich bildenden Nanopartikel des Arzneistoffes nahezu oder vollständig ladungsneutral stabilisiert werden, und

5

d) vor oder nach Stufe c) den Arzneistoff in dem wäßrigen Gelatinesol löst oder eine Lösung des Arzneistoffes mit dem wäßrigen Gelatinesol vereinigt.

10 12. Verfahren zur Herstellung einer sich langsam auflösenden peroralen Applikationsform für Peptidarzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß man

15 a) eine Gelatine, fraktionierte Gelatine oder ihr Derivat mit einem Maximum der Molekulargewichtsverteilung im Bereich von $9,5 \times 10^4 - 10^6$ D auswählt, die von Fremdionen frei ist,

20 b) die Gelatine bei einer Temperatur oberhalb 37°C und unterhalb der Inaktivierungstemperatur des Peptids mit Wasser in die Solform überführt,

25 c) den pH-Wert des Sols auf einen Wert zwischen dem des IEP's der Gelatine und dem des Peptids einstellt,

30 d) das Peptid in gelöster oder ungelöster Form dem Gelatinesol zusetzt und gegebenenfalls in dem Gelatinesol löst,

e) das Wasser entfernt,

f) das erhaltene Pulver nach üblichen Verfahren zu der Applikationsform preßt und

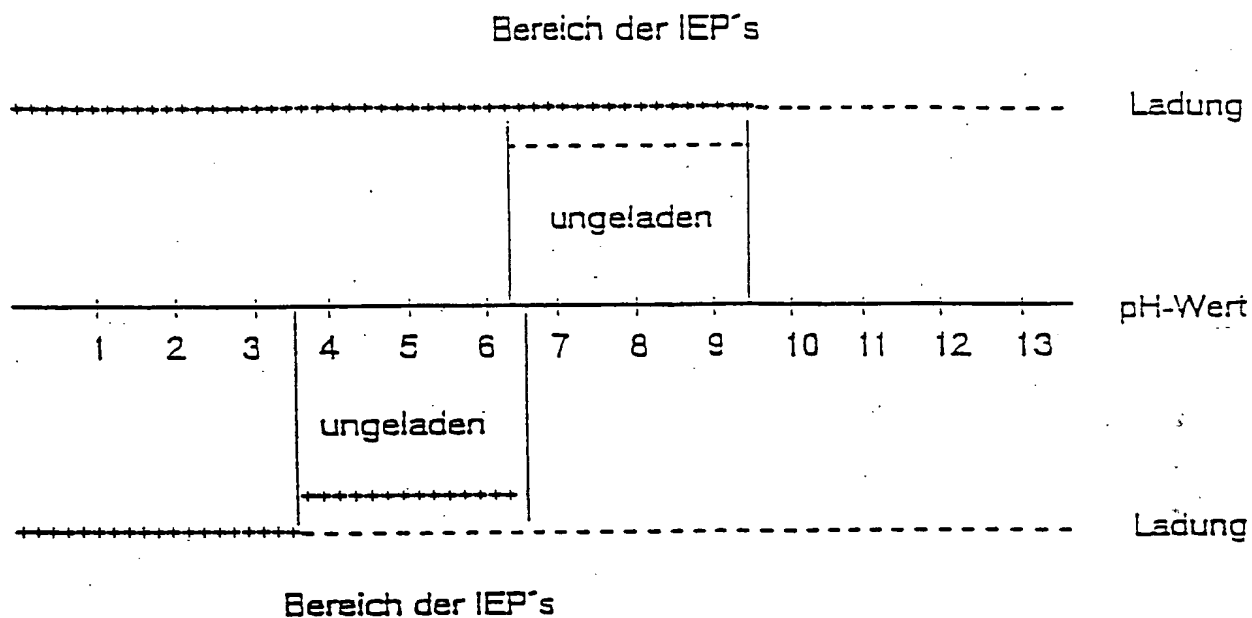
35 g) gegebenenfalls den Preßling mit einem Filmbildner überzieht.

13. Verfahren zur Herstellung einer peroralen Applikationsform für Peptidarzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß man mit einer Gelatine, fraktionierter Gelatine, einem Kollagenhydrolysat oder einem Gelatinederivat, die sich in physiologischem Medium unter physiologischen Bedingungen auflösen, eine pulverförmige Gelatine-Arzneistoff-Mischung herstellt und die Mischung komprimiert.
14. Verfahren nach Anspruch 12 zur Herstellung einer sich zeitgesteuert langsam und schnell auflösenden Applikationsform, dadurch gekennzeichnet, daß man die Stufen a) bis e) mit einer zweiten Gelatine, einem Gelatinederivat oder Kollagenhydrolysat für die schnell auflösende Applikationsform durchführt, die ein Maximum der Molekulargewichtsverteilung unterhalb von 10^5 enthält, und in Stufe f) die beiden erhaltenen Pulver zu Zweischicht- oder Manteltabletten preßt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 11-14, dadurch gekennzeichnet, daß man Gelatine vom Typ B oder A ladungsabhängig einsetzt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 11-14, dadurch gekennzeichnet, daß man Gelatine mit einem Anteil Mikrogel größer 10 Gew.-% einsetzt.

1/2

Fig. 1

Gelätinetyp A



Gelätinetyp B

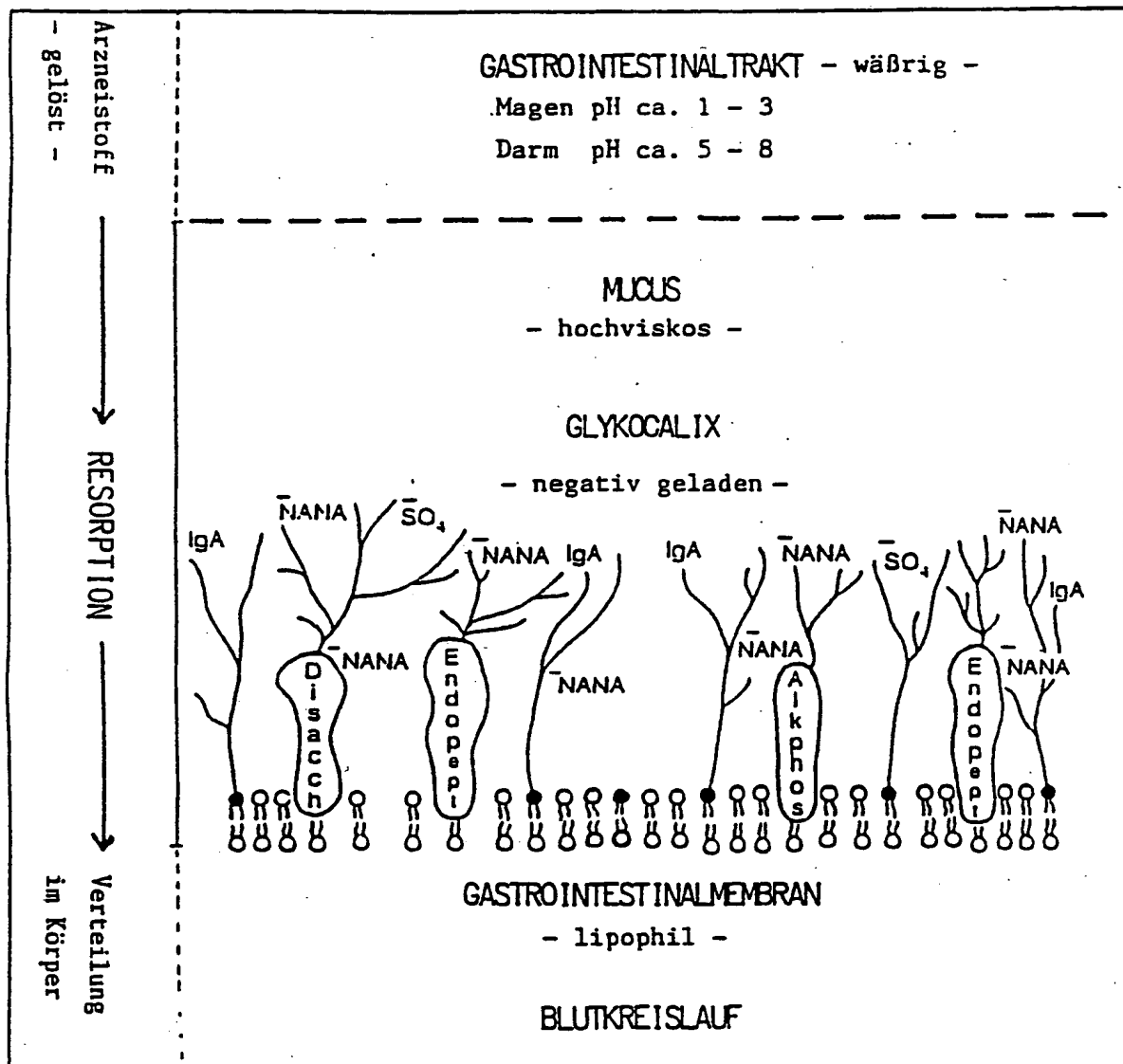
Ladungsverteilungen in den Gelätinetypen A (sauer) und B (alkalisch)

IEP = isoelektrischer Punkt

ERSATZBLATT

2/2

Fig. 2



ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/01009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ A61K9/51; A61K9/10; A61K9/16
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,8 505 029 (MEDAPHORE INC) 21 November 1985	1,3,9
Y	see page 3, line 15 - page 4, line 7 see page 14; examples 10,15	4,6,7
Y	AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION/ PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN 'HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS' 1986, AMERICAN PHARM. ASSOC., WASHINGTON see page 119, paragraph 5	4
Y	DATABASE WPIL Section Ch, Week 9121, 11 April 1991 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 91-152292 & JP,A,3 086 834 (EISAI KK) see abstract	7
	--- -/-	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 1993 (18.03.93)

Date of mailing of the international search report

6 April 1993 (06.04.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 92/01009

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE,A,3 106 984 (JAPAN ATOMIC RESEARCH INSTITUTE) 18 February 1982 see page 12; example 3	6
X	US,A,3 312 594 (GILMAN N.C. ET AL) 4 April 1967 see column 2, line 22 - line 29 see column 2, line 49 - line 52 see column 3; example 4 see claims 1,6	1-3,6
X	EP,A,0 138 216 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY) 24 April 1985 see page 21; example 25 see claims 1,3	1,2
X	EP,A,0 230 654 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LTD) 5 August 1987 see page 7 - page 8; example 2	1,2,5,6
X	WO,A,8 903 207 (COSMAS DAMIAN LTD) 20 April 1989 see page 1, line 4 - line 7 see page 13 see claims 1-4	1,3,5

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9201009
SA 68080

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

18/03/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO-A-8505029	21-11-85	EP-A-	0179904	07-05-86
		US-A-	4963526	16-10-90
		US-A-	4849405	18-07-89

DE-A-3106984	18-02-82	JP-C-	1239339	13-11-84
		JP-A-	56120618	22-09-81
		JP-B-	59011563	16-03-84
		US-A-	4359483	16-11-82

US-A-3312594		None		

EP-A-0138216	24-04-85	JP-A-	60084213	13-05-85
		JP-A-	60089418	20-05-85
		JP-C-	1713509	27-11-92
		JP-B-	3072046	15-11-91
		JP-A-	60097918	31-05-85
		DE-A-	3484951	26-09-91
		DE-A-	3486029	18-02-93
		EP-A, B	0139286	02-05-85
		EP-A, B	0140255	08-05-85
		US-A-	5021241	04-06-91
		US-A-	5081156	14-01-92
		US-A-	4774091	27-09-88
		US-A-	4855134	08-08-89

EP-A-0230654	05-08-87	DE-A-	3684446	23-04-92
		US-A-	5011692	30-04-91
		JP-A-	63239212	05-10-88

WO-A-8903207	20-04-89	AU-A-	2540688	02-05-89
		EP-A-	0396549	14-11-90
		JP-T-	3503160	18-07-91

EPO FORM P0009

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifizierungssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K9/51; A61K9/10; A61K9/16		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifizierungssystem	Klassifizierungssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ⁹	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	WO,A,8 505 029 (MEDAPHORE INC) 21. November 1985	1,3,9
Y	siehe Seite 3, Zeile 15 - Seite 4, Zeile 7 siehe Seite 14; Beispiele 10,15	4,6,7
Y	AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION / PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN 'HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS' 1986, AMERICAN PHARM. ASSOC., WASHINGTON siehe Seite 119, Absatz 5	4
Y	DATABASE WPIL Section Ch, Week 9121, 11. April 1991 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A12, AN 91-152292 & JP,A,3 086 834 (EISAI KK) siehe Zusammenfassung	7
-/-		
<p>⁹ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
18.MÄRZ 1993		06.04.93
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUR PAISCHES PATENTAMT		BOULOIS D.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE,A,3 106 984 (JAPAN ATOMIC RESEARCH INSTITUTE) 18. Februar 1982 siehe Seite 12; Beispiel 3 ----	6
X	US,A,3 312 594 (GILMAN N.C. ET AL) 4. April 1967 siehe Spalte 2, Zeile 22 - Zeile 29 siehe Spalte 2, Zeile 49 - Zeile 52 siehe Spalte 3; Beispiel 4 siehe Ansprüche 1,6 ----	1-3,6
X	EP,A,0 138 216 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY) 24. April 1985 siehe Seite 21; Beispiel 25 siehe Ansprüche 1,3 ----	1,2
X	EP,A,0 230 654 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LTD) 5. August 1987 siehe Seite 7 - Seite 8; Beispiel 2 ----	1,2,5,6
X	WO,A,8 903 207 (COSMAS DAMIAN LTD) 20. April 1989 siehe Seite 1, Zeile 4 - Zeile 7 siehe Seite 13 siehe Ansprüche 1-4 -----	1,3,5

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

DE 9201009
SA 68080

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 18/03/93.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

18/03/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-8505029	21-11-85	EP-A- 0179904	07-05-86
		US-A- 4963526	16-10-90
		US-A- 4849405	18-07-89

DE-A-3106984	18-02-82	JP-C- 1239339	13-11-84
		JP-A- 56120618	22-09-81
		JP-B- 59011563	16-03-84
		US-A- 4359483	16-11-82

US-A-3312594		Keine	

EP-A-0138216	24-04-85	JP-A- 60084213	13-05-85
		JP-A- 60089418	20-05-85
		JP-C- 1713509	27-11-92
		JP-B- 3072046	15-11-91
		JP-A- 60097918	31-05-85
		DE-A- 3484951	26-09-91
		DE-A- 3486029	18-02-93
		EP-A, B 0139286	02-05-85
		EP-A, B 0140255	08-05-85
		US-A- 5021241	04-06-91
		US-A- 5081156	14-01-92
		US-A- 4774091	27-09-88
		US-A- 4855134	08-08-89

EP-A-0230654	05-08-87	DE-A- 3684446	23-04-92
		US-A- 5011692	30-04-91
		JP-A- 63239212	05-10-88

WO-A-8903207	20-04-89	AU-A- 2540688	02-05-89
		EP-A- 0396549	14-11-90
		JP-T- 3503160	18-07-91

EPO FORM P0073

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82